Aus der Universitäts-Kinderklinik, Hamburg
Direktor: Prof. Dr. Degkwitz

Über den Milchsäuregehalt des Blutes bei experimenteller Diphtherie des Meerschweinchens

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

UFE TJARKS
Zahnarzt
aus Meldorf

Hamburg 1938

1. Berichterstatter: Dozent Dr. B a m b e r g e r

2. Berichterstatter: Professor Dr. D e g k w i t z

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität, Hamburg

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

Die Vergiftung des Organismus mit Diphtherietoxinen führt zu Störungen im Stoffwechsel, die offensichtlich mit den bisher bekannten späteren Folgen des Diphtheriegiftes in einem kausalen Zusammenhang stehen. Bisher wußte man von den Wirkungen des Toxins nur, daß das Gift auf irgendeine nicht näher bekannte Weise bestimmte Organe oder bestimmte Zellen schädigt, so daß sie zuerst ihre Funktionstüchtigkeit verlieren und schließlich auch anatomisch faßbare Strukturänderungen erleiden. Zwischen diesen beiden bekannten Tatsachen der Giftaufnahme und der erfolgten Schädigung der Zellen klafft eine große Lücke, nämlich das Problem, auf welche Weise es unter der Einwirkung des Giftes zu der genannten Störung kommt. Hier können nur physiologische oder physiologisch-chemische Untersuchungen weiterführen, denn es ist naheliegend, daß unter dem Einfluß des Giftes zuerst einmal bestimmte Störungen im Lebensablauf der Zellen auftreten, und die nächste Aufgabe der Krankheitsforschung ist es, die Art dieser Störung, sei sie nun chemisch, physikalisch oder nur durch Funktionsanalysen (Störung der Korrelationen) erkennbar, genau zu untersuchen.

Damit ist natürlich das Problem der Giftwirkung noch lange nicht gelöst. Eine weitere wichtige Frage ist, warum bestimmte Organe oder bestimmte Zellen wie die des Herzmuskels, des Reizleitungssystems, der Nervenzelle eine besondere Empfänglichkeit für das Gift haben, oder, wie man sich bisher ausdrückte, warum das Gift eine bestimmte Affinität zu diesen Zellen besitzt. Weiter ist mit dieser Analyse noch nicht die Frage geklärt, ob Störungen in den Lebensfunktionen der geschädigten Zellen darauf zurückzuführen sind, daß das Diphtheriegift wirklich dort eingedrungen ist und seine verderbliche Tätigkeit in dieser Zelle entfaltet oder ob die gefundene Störung die Folge der Giftwirkung an irgendeiner anderen Stelle ist. Am klarsten wird dieses Problem, wenn wir uns an die Fernwirkung und an die Steuerungsfunktion der Hormone erinnern. Tatsächlich ist es als wahrscheinlich zu bezeichnen, daß das Diphtheriegift das Nebennierenrindensystem besonders schädigt und daß die Schädigung dieses Organs Folgen hat, die den ganzen Körper in kurzer Zeit auf das schwerste treffen.

Den ersten Anlaß zu den Untersuchungen in dieser Richtung gab die schon seit vielen Jahren bekannte Tatsache, daß die Nebennierenrinde bei diphtherischer Erkrankung und bei experimenteller Diphtherievergiftung histologisch regelmäßig schwer geschädigt erschien. Die klinische Ähnlichkeit zwischen der akuten Addisonkrise

und dem Krankheitsbild bei maligner Diphtherie war ein weiterer Grund, in dieser Richtung zu forschen. Und schließlich zeigte sich, daß auch physiologisch und physiologisch-chemisch erstaunliche Parallelitäten zwischen diesen beiden Erkrankungen bestehen. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß der Reststickstoff, der Harnstoff und der Phosphorgehalt im Blut bei beiden Erkrankungen regelmäßig ansteigt, daß umgekehrt der Chlorgehalt im Blut erniedrigt gefunden wird. Weiter findet man bei beiden Krankheiten eine Verringerung des Blutvolumens, eine Verringerung der Magensaftsekretion, Steigerung des Reststickstoffgehaltes im Muskel und gewisse Störungen im Kohlehydratstoffwechsel.

Die Störung im Kohlehydratstoffwechsel beansprucht ein ganz besonderes Interesse im Hinblick auf die Folgen der Diphtherievergiftung. Wir wissen, daß der Herzmuskel regelmäßig geschädigt wird; ferner wissen wir aus den Untersuchungen von *Bamberger* und *Never,* daß die glatte Muskulatur des Magen-Darmkanals charakteristische Lähmungserscheinungen zeigt, und schließlich muß die Tatsache, daß es zur Zeit noch nicht sicher ist, ob die sogen. postdiphtherische Lähmung eine rein neurogene oder eine rein muskuläre Erkrankung ist, immerhin zu der Vermutung veranlassen, daß auch der Stoffwechsel der Skelettmuskulatur gestört sein könnte. Das ist um so näher liegend, als ja auch der Reststickstoff der Skelettmuskulatur erhöht ist.

Nun sind gerade die Kohlehydrate die wichtigste und, vom energetischen Gesichtspunkt betrachtet, vielleicht die letzte und einzige Energiequelle für die Muskeltätigkeit. Deshalb erscheint die Untersuchung des Kohlehydratstoffwechsels gerade bei der Diphtherie besonders aufschlußreich für die Erforschung des Krankheitsgeschehens. Der Kohlehydratumsatz ist ein außerordentlich komplizierter Vorgang und wir sind noch weit entfernt davon, uns eine sichere Vorstellung von dessen Stapelung, Verteilung und Verbrauch zu machen. Etwas besser stehen unsere Kenntnisse betreffs des Weges, der beim Abbau bzw. bei der Oxydation der Kohlehydrate im Muskel eingeschlagen wird. Wir wissen nun, daß über den Umweg der Hexosephosphorsäure als eines der ersten Reaktionsprodukte aus dem Glykogen die Milchsäure entsteht. Und seit den Untersuchungen von *Meyerhoff* ist bekannt, daß in der Milchsäure der Angelpunkt der Kohlehydratverwertung liegt, denn ihre Verbrennung liefert die Energie, um das Glykogen und in zweiter Linie die Adenosinphosphorsäure wieder zu synthetisieren.

Es ist daher von einigem Interesse, einmal zu untersuchen, welche Rolle die Milchsäure im diphtherievergifteten Organismus spielt. Die aufschlußreichste Untersuchung wäre natürlich die nach dem Milchsäuregehalt des Muskels; aber hier sind große methodische Schwierigkeiten zu überwinden, die im vorliegenden Falle noch gesteigert werden, weil die Untersuchung des Warmblütermuskels noch erheblich schwieriger ist als die des Froschmuskels, der ja bisher das klassische Versuchsobjekt für dieses Problem bildete. Um also wenigstens ein Urteil darüber zu erhalten, ob der Milchsäure- und damit der Kohlehydratstoffwechsel im diphtherievergifteten Organismus anders sind

als im gesunden, wurde zunächst einmal der Milchsäuregehalt im Blut bestimmt.

Versuchsanordnung:

Es wurden vier Gruppen von Tieren angesetzt. Die erste Gruppe bestand aus Normaltieren, die nach 24stündiger Hungerperiode getötet wurden. Die zweite Gruppe bestand ebenfalls aus Normaltieren, erhielt aber innerhalb der Hungerperiode von 24 Stunden nach 18, 22 und 23½ Stunden 2 ccm Cortydin und 50 mg Redoxon injiziert. Die Tiere der dritten Gruppe wurden nach 24stündiger Hungerperiode mit Diphtherietoxin vergiftet, und zwar mit 0,1 ccm Di-Toxin auf 100 g Nüchterngewicht; die D. l. m. des Toxins betrug 0,002 ccm; kurz vor der Injektion wurde das Toxin im Verhältnis 1 : 5 mit Ringerlösung verdünnt; darauf erhielten die Tiere für zwei Stunden Futter und wurden dann nach 22 Stunden getötet.

Die Tiere der vierten Gruppe wurden in der eben genannten Weise ebenfalls mit Di-Toxin vergiftet und erhielten 18, 22 und 23½ Stunden nach der Vergiftung je 2 ccm Cortydin und 50 mg Redoxon; eine halbe Stunde nach der letzten Gabe wurden sie getötet. Die Blutentnahme geschah durch Eröffnung der beiden Carotiden.

Methodik:

Die Bestimmung wurde ausgeführt nach den Angaben von *Dische* und *Laszlo,* Biochemische Zeitschrift, Bd. 187, S. 344, 1927.

Zu 2,5 ccm Wasser wurde 0,5 ccm Vollblut hinzugefügt. Das Eiweiß wurde aus dieser Blutprobe mit Schwefelsäure und Natriummetaphosphat gefällt und die Kohlehydrate mit Kupferkalk; sodann wurde zentrifugiert und das klare Zentrifugat mit konz. Schwefelsäure und 20%iger Hydrochinonlösung versetzt. Eine entsprechend behandelte Milchsäure-Standardlösung wurde zusammen mit der Blutprobe 15 Minuten im Wasserbad gekocht und die resultierenden Orange-Braun-Färbungen miteinander verglichen. Die Kolorimetrie erfolgte in einem Walpole-Comparator. Die Analysen wurden alle doppelt angesetzt, aber selten und auch dann nur ein ganz minimaler Unterschied konstatiert. Die Berechnung der Werte erfolgte nach den Angaben von *Dische* und *Laszlo* in einfachem Ansatz.

Es ergaben sich folgende Werte:

1. Gruppe: *Normaltiere.*

Geschlecht	Gewicht in g	mg % Milchsäure
♀	396	44,64
♂	515	43,26
♀	470	39,60
♂	470	41,16
♂	435	41,58
♂	445	40,38
♀	416	41,40
♂	440	42,00
♀	370	42,48

Durchschnittswert: 41,9 mg % Milchsäure.

2. Gruppe:

Normaltiere, behandelt mit Cortydin und Redoxon.

Geschlecht	Gewicht in g	mg % Milchsäure
♀	535	24,12
♀	480	23,04
♂	450	31,32
♂	600	24,42
♀	470	33,84
♂	515	33,30
♂	400	34,14

Durchschnittswert: 29,2 mg % Milchsäure.

3. Gruppe:

Mit Di-Toxin vergiftete Tiere.

Geschlecht	Gewicht in g	mg % Milchsäure
♂	620	50,58
♂	570	49,98
♀	750	51,18
♀	625	53,16
♂	623	35,88
♀	460	54,54

Durchschnittswert: 49,2 mg % Milchsäure.

4. Gruppe:

Di-vergiftete Tiere behandelt mit Cortydin und Redoxon.

Geschlecht	Gewicht in g	mg % Milchsäure
♂	420	39,60
♂	380	31,32
♂	395	33,30
♂	410	22,80
♂	520	33,30
♂	625	31,14
♂	585	33,84
♂	490	23,58

Durchschnittswert: 31,11 mg % Milchsäure.

Aus Tabelle 1 und 3 ist folgendes zu ersehen: Der Milchsäuregehalt des Blutes ist bei Normaltieren im Durchschnitt 41,9 mg % und schwankt zwischen 40,3 und 44,6 mg %. Nach Vergiftung mit Diphtherie-Toxin ist der Milchsäurespiegel erhöht und zwar im Durchschnitt 49,2 mg %. Die Schwankungen sind hier etwas größer. Nach Behandlung der normalen Tiere mit Vitamin C und Nebennierenrindenhormon ist der Milchsäurespiegel auf 29,2 mg % gesunken und nach Behandlung der diphtheriekranken Tiere mit Cortydin und Redoxon sinkt er auf 31,11 mg %. Das heißt also, der Milchsäuregehalt im Blut steigt nach der Toxinvergiftung an und nach Behandlung mit Cortydin und Vitamin C sinkt er wieder ab.

Die Ursache der Milchsäureerhöhung im Blut darf wohl mit großer Sicherheit in einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels gesucht werden. Entsprechend der oben vorgetragenen Erkenntnisse über den Kohlehydratabbau darf angenommen werden, daß die Verbrennung der Milchsäure oder der Wiederaufbau zu Glykogen in der Zelle gestört ist. Die Hauptorte des Kohlehydratumsatzes sind nach allem, was wir wissen, die Muskulatur und die Leber. Durch die vorliegende Untersuchung ist noch nicht geklärt, ob die Störung vorwiegend oder ausschließlich in einem der beiden Organsysteme liegt. Im Zusammenhang mit den eingangs beschriebenen klinischen Folgen der Toxinschädigung darf jedoch vermutet werden, daß die Muskulatur zum mindesten hier nicht völlig unbeteiligt ist. Ja, wir können sogar noch ein Stück weitergehen. Aus den Untersuchungen von *Kühl* scheint hervorzugehen, daß die Milchsäure der wichtigste Energiespender des Herzmuskels ist. Die Erkenntnis, daß die Verbrennung oder der Wiederaufbau der Milchsäure im diphtherievergifteten Organismus gestört ist, würde die Erfahrung, daß gerade der Herzmuskel bei Diphtherievergiftung besonders leicht und stark geschädigt wird, auch von dieser Seite her verständlich machen.

Eine weitere wichtige Frage ist, ob diese Wirkung des Diphtheriegiftes dadurch zustande kommt, daß das Gift in den einzelnen Zellen der Muskel bzw. der Leber direkt zur Störung im Kohlehydratstoffwechsel führt oder ob es auf dem Umwege einer Schädigung der Nebennierenrinde dazu kommt. Letztere Vermutung hat folgende Argumente für sich: Wir wissen, daß der Nebennierenrindenausfall bei Addisonkrisen zu mehr oder minder schweren Störungen im Kohlehydratstoffwechsel führt und daß hier ebenfalls eine Erhöhung des Blutmilchsäurespiegels gefunden wird (*Thaddea*). Vielleicht ist die Brücke zwischen Nebennierenrindenhormon und Kohlehydratstoffwechsel in der Kochsalzwirkung zu suchen, da nach neueren Erfahrungen das Chlorion Vorbedingung für die Wirksamkeit des Insulins ist (*Engel*). Die Tatsache, daß die Behandlung der Tiere mit Nebennierenrindenhormon und Vitamin C den Gehalt des Blutes an Milchsäure sowohl bei gesunden als auch bei vergifteten Tieren zu senken vermag, spricht ebenfalls im Sinne dieser Vermutung.

Es soll kurz noch einiges über die Folgen dieser Milchsäureerhöhung gesagt werden. Es ist klar, daß dadurch eine Verringerung der Alkalireserven entsteht, die sich natürlich wieder auf den Gesamtstoffwechsel vor allem auf den Abtransport der Kohlensäure ungünstig auswirken wird. Diese Folgen sind im Meerschweinchenexperiment zwar noch nicht bekannt, weil die technischen Schwierigkeiten ziemlich groß sind. Aber bei diphtherievergifteten Hunden ist die Senkung kung des Kohlensäuregehaltes im venösen Blut einwandfrei nachgewiesen worden. Die gefundene Störung im Milchsäure- bzw. Kohlehydratstoffwechsel ist natürlich nicht als alleinige Ursache für alle oder auch nur einen großen Teil der bekannten anatomischen und funktionellen Schädigungen der Diphtherievergiftung verantwortlich zu machen. Sie ist vielmehr ein Teilausschnitt aus dem ganzen Gebiet,

aber sie steht ziemlich im Brennpunkt der Erscheinungen, da sie neues Licht auf die Entwicklung der Herzmuskelschwäche wirft.

Zusammenfassung:

Es ist der Milchsäuregehalt im Blut bei experimenteller Diphtherie des Meerschweinchens untersucht worden. Die Ergebnisse sind, abgesehen von der physiologischen Streuung, einheitlich und eindeutig. Der Milchsäuregehalt des Blutes steigt nach der Toxinvergiftung an und sinkt nach der Behandlung mit Cortydin und Redoxon wieder ab. Wo im einzelnen die Störung des Kohlehydratstoffwechsels liegt, ob in der Leber oder in der Muskulatur oder nur in einem der beiden Organsysteme bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Bamberger für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die mir gegebenen Anregungen und Unterstützungen herzlichst zu danken.

LITERATUR.

Dische und *Laszlo:* Biochemische Zeitschr. Bd. 187, S. 344—362. 1927.
Bamberger-Zell: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 58, S. 306—358. 1936.
Bamberger-Never: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 58, S. 306—358. 1936.
Bamberger-Lachtrop: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 58, S. 306—358. 1936.
Meyerhoff: Biochemische Zeitschr. 283, S. 82—113.
Parnas: Klin. Wochenschr. 1935. II. S. 10—17.
Kühl: Klin. Wochenschr. 1934. S. 15—29.
Engel: Klin. Wochenschr. 1937. S. 775.
Thaddea: Die Nebennierenrinde. 1936.
Malzahn: Diss. Hamburg 1936.
Kassop: Diss. Hamburg 1937.
Polack: Diss. Hamburg 1937.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548128_0055

LEBENSLAUF.

Als Sohn des Bauern Martin Tjarks und seiner Ehefrau Frieda, geb. Ufen, wurde ich am 14. Januar 1910 zu Christianskoog in Holstein geboren. Von dort aus besuchte ich das Humanistische Gymnasium zu Meldorf i. Holst., das ich Ostern 1932 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Sodann begann ich mein Studium der Zahnheilkunde in Freiburg i. Br., blieb dort vier Semester, ging dann nach Hamburg und erhielt hier im Herbst 1937 meine Approbation als Zahnarzt mit dem Prädikat „gut".

Ufe Tjarks.